

MOLECULAR MOTORS
Part 2. Molecular
mechanisms
of biological motility

A. N. TIKHONOV

The structure and mechanisms of the functioning of two motor proteins, myosin and kinesin, are considered to illustrate the main principles of operation of the molecular motors which provide a cell motility and targeted vesicle transport.

Рассмотрены строение и механизмы работы миозина и кинезина – механохимических белков, ответственных за сократительную активность и внутриклеточный транспорт органелл в клетке.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МОТОРЫ

Часть 2. Молекулярные основы биологической подвижности

А. Н. ТИХОНОВ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущей статье было описано устройство и рассмотрены механизмы действия двух уникальных молекулярных моторов: протонной АТФсинтазы и флагеллярного мотора бактерий. Движущая сила, вращающая роторы этих моторов, возникает за счет разности электрохимических потенциалов ионов водорода на мембране, в которую встроены моторы. Среди механохимических преобразователей энергии, распространенных в живой природе, исключительно важную роль играют также линейные молекулярные моторы – белковые машины, которые движутся вдоль полимерных нитей, используя в качестве “топлива” молекулы АТФ. К таким моторам относятся белки актомиозинового комплекса, входящего в состав сократительного аппарата мышц. Движение микроворсинок (жгутиков и ресничек) определяется взаимодействием другой пары моторных белков – динеина и тубулина. Смещение головок динеина относительно тубулиновых микротрубочек белков обеспечивает волнообразные движения микроворсинок (см. подробнее [1–3]). Кинезин и другие родственные ему белки (некоторые формы миозина) работают в клетке как переносчики органелл (митохондрии, лизосомы) и сравнительно крупных частиц. В данной статье мы рассмотрим работу линейных молекулярных моторов на примере двух механохимических белков: миозина и кинезина. Среди большого числа моторных белков миозин скелетных мышц и кинезин из клеток мозга являются наиболее изученными молекулярными моторами. Несмотря на то что функции миозина и кинезина в клетке различаются, они удивительно похожи по своему строению и механизмам действия.

МЫШЕЧНОЕ СОКРАЩЕНИЕ

Модель скользящих нитей

Скелетные мышцы состоят из многоядерных клеток, связанных возбудимой плазматической мембраной, по которой приходит нервный импульс, инициирующий сокращение мышцы [3]. Мышечные клетки состоят из множества сократительных волокон – миофибрилл, расположенных параллельно друг другу. Структурно-функциональными единицами миофибрилл являются саркомеры, которые

располагаются вдоль мышечных волокон через каждые 2,3 мкм. На электронно-микроскопических снимках продольного среза мышечной ткани видно, что саркомер состоит из параллельных рядов толстых и тонких нитей. Взаимное расположение толстых и тонких нитей саркомера схематически показано на рис. 1, а. Вертикальные темные линии Z соответствуют специальным структурным белкам, разделяющим миофибриллы на саркомеры. Между ними видны горизонтальные нити сократительного аппарата. От Z-линий отходят тонкие нити, которым на электронно-микроскопических снимках соответствуют светлые полосы I. В центральной части саркомера расположены толстые нити, которым соответствуют темные полосы А. В середине каждой полосы А видна более светлая полоса Н. Наличие двух темных участков полосы А определяется тем, что в этих зонах толстые нити перекрываются с тонкими нитями. Более светлая полоса (зона Н) соот-

ветствует участку саркомера, где толстые нити не перекрываются с тонкими нитями.

Толстые нити, имеющие диаметр 15 нм, состоят главным образом из молекул миозина. Тонкие нити имеют диаметр 9 нм. Они содержат белки трех типов: актин, тропомиозин и тропониновый комплекс. Если посмотреть на поперечный срез саркомера в области, где соседствуют толстые и тонкие нити (темный участок полосы А), то можно увидеть, что каждая тонкая нить окружена тремя толстыми нитями, а каждая толстая нить окружена шестью тонкими нитями (рис. 1, б). Толстые и тонкие нити взаимодействуют друг с другом с помощью поперечных мостиков длиной около 13 нм, которые через регулярные промежутки выходят из толстых нитей и заполняют щели между соседними толстыми и тонкими нитями.

При сокращении мышцы ее длина укорачивается на одну треть. Как это происходит, стало понятно в начале 50-х годов, когда Эндрю и Хью Хаксли, Р. Нидергерк и Ж. Хэнсон на основании исследования структуры мышечных волокон методами рентгеноструктурного анализа, оптической и электронной микроскопии независимо пришли к модели скользящих нитей. В основе этой модели лежат следующие факты:

- при сокращении мышцы длины толстых и тонких нитей саркомера не изменяются;
- саркомер укорачивается за счет перекрывания толстых и тонких нитей, которые скользят друг относительно друга во время сокращения мышцы. Это проявляется в том, что при сокращении мышцы полосы Н и I укорачиваются (рис. 1, в);
- сила, развиваемая мышцей, создается в процессе движения соседних нитей.

Скольжение толстых и тонких нитей друг относительно друга совершается за счет энергии, выделяемой при гидролизе АТФ до АДФ и неорганического фосфата (P_i). Открытие АТФ-зависимости миозина было сделано в 1939 году супругами В.А. Энгельгардтом и М.Н. Любимовой, которые показали, что препараты миозина способны расщеплять АТФ на АДФ и P_i ($ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_i$). Ими было также показано, что добавление АТФ к белковому препарату, состоящему из нитей миозина, влияет на его механические свойства. Вскоре после этого А. Сцент-Дьорди (удостоенный впоследствии Нобелевской премии) установил, что в растворе актин и миозин образуют так называемый актомиозиновый комплекс. Примечательно, что при отсутствии актина миозин плохо гидролизует АТФ. В присутствии актина АТФ-зависимая активность миозина возрастает приблизительно в 200 раз.

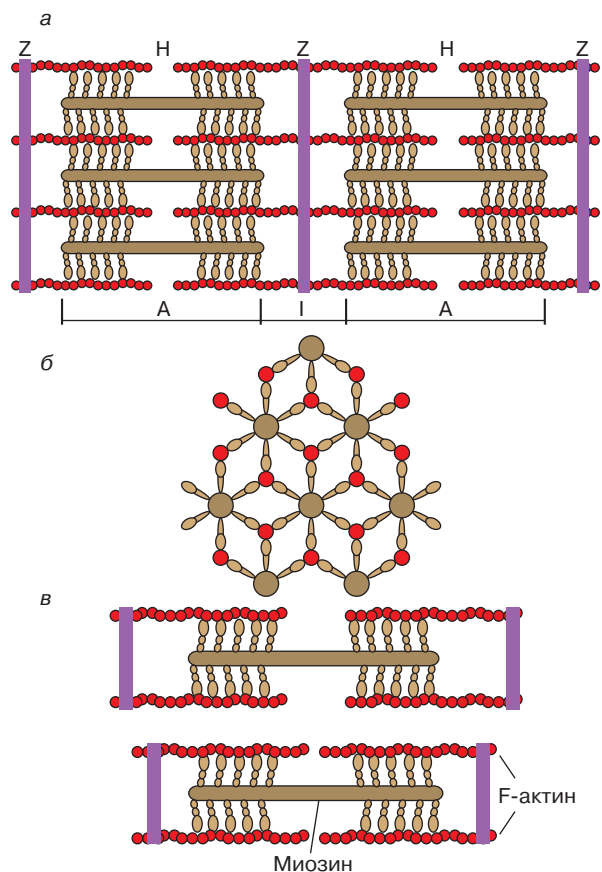


Рис. 1. Схематическое изображение строения саркомеров мышечного волокна: а – продольный разрез, б – поперечный разрез в области пересечения толстых и тонких нитей, в – изменение длины саркомера в результате движения толстых и тонких нитей

Строение толстых и тонких нитей мышечного волокна

Элементарной структурной единицей толстых нитей саркомера является молекула миозина. Миозин скелетных мышц (миозин класса II) является довольно крупным белком, состоящим из шести полипептидных цепей. Эта молекула представляет собой димер, образованный из двух сплетенных друг с другом одинаковых мономеров миозина (рис. 2, а). Каждый из этих мономеров состоит из одной тяжелой цепи (молекулярная масса 230 кДа) и двух легких цепей (молекулярная масса 20 кДа). Тяжелая цепь миозина неоднородна по своему строению. На одном конце ее полипептидная цепь свернута в виде глобулы, образующей своеобразную “головку” миозина (фрагмент S1). С помощью более тонкой шейки (фрагмент S2) головка миозина соединяется с длинным хвостом, который образован протяженной полипептидной цепью, уложенной в виде вытянутой α -спирали. Хвосты двух мономерных единиц миозина сплетены друг с другом и образуют вытянутый стержень длиной 170 нм и толщиной 2 нм. Две подвижные головки, выступающие вбок из это-

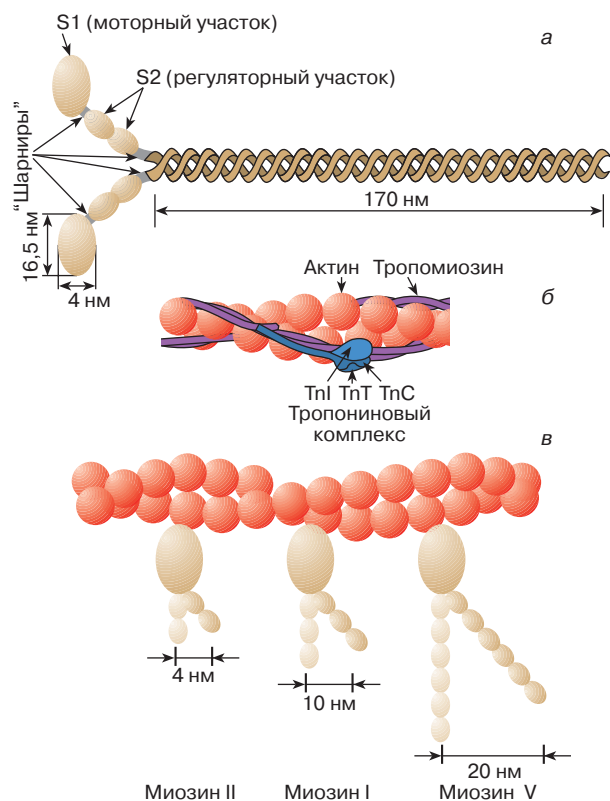


Рис. 2. Строение молекулы миозина (а) и тонкой нити (б). В расслабленной мышце тропомиозин препятствует взаимодействию головки миозина с актином. Внизу (в) схематически показано различие геометрических характеристик моторных участков молекул миозина трех разных типов

го стержня (рис. 2, а), выполняют моторные функции — в ходе работы сократительного аппарата наклон головок миозина относительно его хвоста изменяется, в результате чего обеспечивается взаимодействие миозина с актином.

Моторный фрагмент миозина (S1) непосредственно взаимодействует с тонкой актиновой нитью. Фрагмент S1 включает в себя каталитический центр, с которым связывается молекула АТФ и где происходит ее гидролиз до АДФ и P_i . В ходе реакции гидролиза АТФ выделяется энергия, за счет которой работает миозин. В 1993 году Айвэн Рэймент и его коллеги методом рентгеноструктурного анализа установили пространственное строение головки миозина. Согласно их данным, фрагмент S1 представляет собой глобулу размером $16,5 \times 6,5 \times 4$ нм. На картине трехмерного строения S1, полученной с разрешением $2,8 \text{ \AA}$, четко видны оба функционально важных участка: место посадки АТФ и выступающий наружу участок полипептидной цепи, который непосредственно взаимодействует с актином. Вращательная подвижность головки миозина обеспечивается за счет шарниров, которые представляют собой гибкие участки полипептидной цепи. Один из них находится в месте соединения фрагментов S1 и S2, другой расположен между фрагментом S2 и хвостом миозина (рис. 2, а). Наличие молекулярных шарниров дает возможность фрагменту S1 присоединяться и отсоединяться от нити актина, а также изменять свою ориентацию в ходе сократительного цикла (рис. 3, 4).

Функционально важным звеном молекулы миозина является ее регуляторный участок, расположенный в области шейки, соединяющей каталитическую головку с хвостом молекулы миозина. Шейка образована α -спиралью полипептидной цепи длиной 8–9 нм, которая окружена двумя легкими полипептидными цепями S2. Шейка, по сути дела, является рычагом, через который структурные изменения в каталитическом центре передаются хвостовой части молекулы миозина. Легкие цепи придают этому рычагу необходимую жесткость и выполняют важную роль в регуляции каталитической активности миозина.

Молекулы миозина в мышцах работают не поодиночке, а образуют сравнительно толстые жгуты из сплетенных друг с другом димеров. В саркомерах поперечнополосатых мышц каждая толстая нить состоит приблизительно из 300 сплетенных димеров миозина. С обоих концов толстой нити выступают многочисленные подвижные мостики, которые могут связываться с окружающими их тонкими нитями актина (рис. 1, б).

Тонкие нити мышечных волокон состоят из нескольких белков (рис. 2, б). Основной составляющей тонких нитей является актин, присутствующий в них в форме вытянутых полимерных нитей. Эти нити образованы из мономеров глобулярного белка

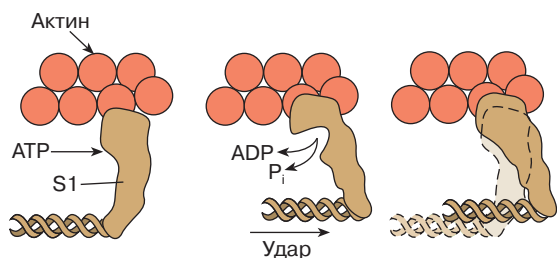


Рис. 3. Схема, показывающая изменение положения головки миозина (S1) относительно тонкой нити в ходе структурных перестроек актомиозинового комплекса, которые приводят к возникновению силы, тянущей хвост миозина

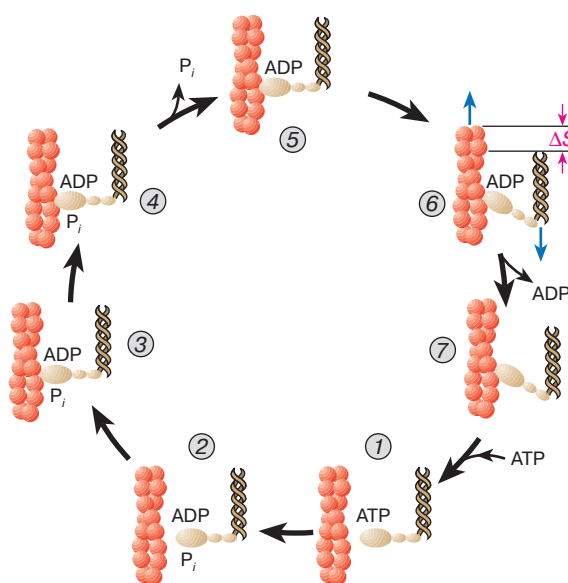


Рис. 4. Цикл структурных превращений актомиозинового комплекса, приводящих к смещению молекулы миозина вдоль нити актина

(G-актин), имеющего молекулярную массу 42 кДа. В растворе мономеры G-актина могут связываться друг с другом, образуя вытянутые линейные полимеры (F-актин) диаметром 6–7 нм, называемые микрофиламентами. Тонкие нити сократительного аппарата мышц, с которыми взаимодействуют миозиновые мостики, наряду с актином содержат также другие белки – тропомиозин и три белка тропонинового комплекса (рис. 2, б), которые играют решающую роль в регуляции взаимодействия миозина с актином. По своей массе они составляют приблизительно треть от всей массы тонких нитей. Молекула тропомиозина состоит из двух вытянутых α -спиралей длиной около 38 нм, инкрустированных в гораздо более протяженную нить F-актина. Тропониновый комплекс состоит из трех белков (TnC, TnI и TnT). Белок TnI непосредственно связан с актином,

а белок TnT – с тропомиозином. Белок TnC принадлежит к классу регуляторных белков, называемых кальмодулинами. Этот белок активируется при его взаимодействии с ионами Ca^{2+} . Тропониновые комплексы расположены вдоль тонкой нити через регулярные интервалы, длина которых составляет 38,5 нм, что соответствует длине молекулы тропомиозина.

Элементарный акт мышечного сокращения

Молекулы миозина и актина, взаимодействуя друг с другом, образуют актомиозиновый комплекс, в котором и разыгрываются основные события, приводящие к созданию силы, вызывающей сокращение мышцы. В покоей мышце миозиновые мостики не проявляют АТФазной активности, поскольку тропомиозин и белки тропонинового комплекса препятствуют взаимодействию головок миозина с нитью актина. Активация актомиозинового комплекса инициируется ионами Ca^{2+} . Концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме клеток покоей (расслабленной) мышцы понижена ($< 0,1$ мкМ). Это обусловлено работой кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума, который использует энергию молекул АТФ для перекачивания ионов Ca^{2+} из цитоплазмы в специальные цистерны. Под действием нервного импульса ионы Ca^{2+} выходят из кальциевых цистерн и связываются с TnC, регуляторным белком тропонинового комплекса. В результате этого запускается цепь конформационных превращений остальных белков тропонинового комплекса, что в конечном итоге вызывает изменение положения тропомиозина относительно нити F-актина. Таким образом, благодаря последовательным структурным перестройкам белков тонкой нити (тропонин \rightarrow тропомиозин \rightarrow актин), инициированным повышением концентрации ионов Ca^{2+} , головка миозина приобретает возможность связываться с актином.

Тянущая сила, которая вызывает движение молекул миозина вдоль нитей актина, возникает за счет структурных изменений, происходящих в каталитическом центре миозина после гидролиза молекулы АТФ. Работа миозина напоминает функционирование механического устройства, в котором головка и шейка миозинового мостика выполняют роль своеобразного рычага, позволяющего существенно увеличить амплитуду смещения миозинового хвоста. Этот рычаг одним из своих концов опирается на актиновую нить, другой конец рычага соединен с хвостом молекулы миозина (рис. 3). После гидролиза АТФ и диссоциации P_i и ADP из каталитического центра в головке миозина происходят структурные перестройки, в результате которых зацепленная за нить актина головка миозина поворачивается на угол $\alpha \approx 30-40^\circ$, увлекая за собой хвост миозина (см. рис. 3). Так возникает сила, вызывающая скольжение толстых нитей миозина вдоль нитей актина.

Структурные перестройки, которые происходят в каталитическом центре фрагмента S1, характеризуются сравнительно небольшими смещениями атомов в активном центре. Однако эти изменения вызывают значительное перемещение хвоста миозина (3–5 нм для миозина скелетных мышц). Это происходит в результате того, что рычаг, передающий смещение от каталитического центра к хвосту миозина, имеет неравные плечи – точка опоры рычага находится существенно ближе к активному центру моторного фрагмента S1, чем конец шейки миозинового мостика, соединяющийся с хвостом миозиновой нити (см. рис. 3). Интересно, что у молекул миозина, принадлежащих различным классам, амплитуда смещения хвоста за один рабочий шаг может заметно отличаться. Это определяется тем, что длина рычага у разных форм миозина неодинакова (рис. 2, в). Так, например, у молекул миозина V, выполняющего функции транспортного белка, шейка в несколько раз длиннее, чем у миозина скелетных мышц (миозина II). Поворот головки миозина V на угол $\alpha \sim 30\text{--}40^\circ$ приводит к смещению хвоста на расстояние 20 нм, что приблизительно в пять раз больше рабочего шага миозина скелетных мышц.

Рабочий цикл актомиозинового комплекса

В процессе сокращения мышцы каждая головка миозина совершает многократные повороты, периодически изменяя угол своего наклона относительно нити актина. В расслабленной мышце миозиновый мостик отделен от актиновой цепи (рис. 4, состояния 1 и 2). Свободная головка миозина обладает определенной степенью подвижности; за счет шарниров, расположенных в местах соединения фрагментов S1 и S2, угол ее наклона относительно хвоста может изменяться. При связывании молекулы АТФ с активным центром миозина его головка остается отсоединенной от актина (рис. 4, состояние 1). В каталитическом центре миозина молекула АТФ расщепляется на ADP и P_i (рис. 4, переход “состояние 1” → “состояние 2”). Образующиеся при этом молекулы ADP и P_i остаются прочно связанными с каталитическим центром. Однако вслед за гидролизом молекулы АТФ происходит присоединение головки миозина к актиновой нити: сначала образуется слабая связь (состояние 3), затем возникает более прочная связь (состояние 4). При этом вращательная подвижность миозинового мостика становится ограниченной. Прочное связывание головки миозина с актином инициирует освобождение фосфата P_i из активного центра (переход “состояние 4” → “состояние 5”). Изменения, происходящие в каталитическом центре после диссоциации P_i , вызывают дополнительное увеличение сродства миозина к актину. В результате этого появляется сила, вызывающая поворот мостика в сторону хвоста (переход “состояние 5” → “состояние 6”). Вместе с поворотом мостика смещается вдоль нити актина

хвост миозина, который соединен с мостиком с помощью “шарнирного” сочленения. Благодаря продольному смещению хвоста миозина происходит сокращение длины саркомера. После смещения головки миозина, инициированного диссоциацией фосфата, молекула ADP диссоциирует из каталитического центра, а ее место занимает новая молекула АТФ (переход “состояние 7” → “состояние 1”). Это превращение сопровождается отсоединением головки миозина от актина, завершающим цикл структурных преобразований, происходящих в активном центре миозина. В результате многократно повторяющихся циклов гидролиза АТФ возникает направленное скольжение нитей миозина и актина друг относительно друга.

Кооперативная и “индивидуальная трудовая деятельность” миозина

В мышечных волокнах молекулы миозина работают не индивидуально, а кооперативно, в составе крупных макромолекулярных ансамблей. Как мы уже отмечали, в миофибриллах молекулы миозина собраны в жгуты, из которых выступает множество миозиновых мостиков в сторону нитей актина (см. рис. 1). Установлено, что во время сокращения мышцы лишь сравнительно небольшая часть мостиков (10–15%) одновременно находится в контакте с окружающими их нитями актина. Это значит, что каждый из мостиков большую часть времени проводит в свободном состоянии, когда он непосредственно не создает тянущей силы. При этом молекулы миозина, у которых мостики отсоединены от актиновых нитей, во время сокращения саркомера перемещаются вместе с остальными молекулами миозинового жгута. Такое движение свободных (несвязанных) мостиков происходит за счет работы других мостиков, которые в это время непосредственно взаимодействуют с нитями актина. Это значит, что каждый мостик не просто шагает вдоль нити, равномерно ступая между соседними звеньями актиновой цепи, а как бы прыгает вдоль нее. Длина таких прыжков составляет 36–38 нм (рис. 5, а), что многократно превышает размер индивидуального шага ($\Delta s \approx 4$ нм). Таким образом, сокращение мышечных волокон обеспечивается за счет кооперативной работы большого количества молекул миозина, собранных в толстые нити. Движение пучка молекул миозина вдоль нити актина можно сравнить с перетаскиванием бревна большой группой работников, из которых лишь небольшая часть тружеников (10–15%) опирается ногами на землю, в то время как остальные работники в это время висят на бревне, не касаясь земли. Подобно мостикам миозина, работники периодически меняются ролями, однако в каждый момент времени активно работает лишь небольшая часть тружеников, несущих бревно вместе с висящими на нем товарищами (рис. 5, б).

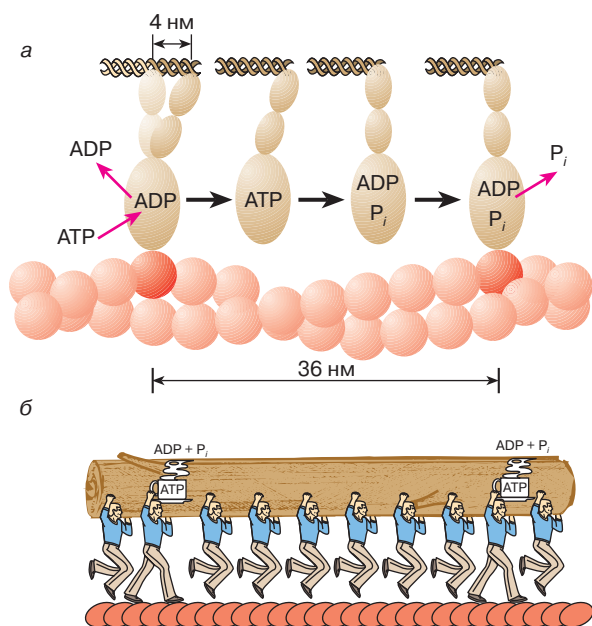


Рис. 5. Схема перемещения молекулы миозина вдоль нити актина

Кооперативный способ работы молекул миозина, характерный для скелетных мышц, встречается также в некоторых других сократительных системах. Известна, однако, большая группа моторных белков, которые работают индивидуально; цикл их механохимических превращений протекает в равномерном режиме, а перемещение происходит отдельными шагами, без длинных прыжков, характерных для миозина скелетных мышц. К таким молекулярным моторам относятся некоторые классы внемышечных миозинов, работающих в клетках животных и растений в качестве перевозчиков мембранных частиц. Простейшие молекулы миозина, выполняющие работу индивидуальных переносчиков (например, миозин класса I), имеют глобулярную головку и короткий хвост. Двигаясь вдоль нити актина цитоскелета, молекула-переносчик может тащить за собой органеллу, к которой она прикрепляется своим хвостом. Таким способом молекулы миозина обеспечивают работу транспортной системы, предназначенной для переноса различных частиц и органелл в клетке.

Движение органелл легко наблюдать в некоторых крупных клетках, таких, как гигантские клетки зеленой водоросли *Nitella*. Интересна структурная организация транспортной системы, обеспечивающей циркуляцию цитоплазмы в клетках зеленых водорослей [3, с. 227]. На периферии клетки, рядом с плазматической мембраной, находится слой хлоропластов. Хлоропласты примыкают к так называемому кортикальному слою, который содержит пучки актиновых нитей. Между неподвижными корти-

кальным слоем и мембраной вакуоли расположен слой движущейся цитоплазмы, в котором находятся ядра, митохондрии и другие органеллы. Молекулы миозина совершают круговые движения внутри клетки, равномерно перемещаясь вдоль нитей актина и увлекая за собой сравнительно крупные органеллы (митохондрии, эндоплазматический ретикулум, ядра и др.). Скорость перемещения органелл составляет 50–75 мкм/с. Благодаря такому движению в гигантской клетке водоросли возникает циркуляция цитоплазмы, за счет которой ее содержимое перемешивается гораздо быстрее, чем это произошло бы путем простой диффузии. Гигантские клетки зеленых водорослей достигают длины 2–5 см, поэтому без принудительной циркуляции цитоплазмы молекулам белков потребовалось бы около 10 дней для диффузии с одного конца клетки на другой.

Интригующей загадкой, которая до сих пор остается без ответа, является движение хлоропластов в цитоплазме клеток водорослей и высших растений. Известно, что при освещении растений хлоропласты быстро перемещаются внутри клетки, собираясь вблизи клеточной стенки. Другое удивительное явление, связанное с движением хлоропластов, было открыто в 1839 году французским ученым Донне, который показал, что хлоропласты зеленой водоросли *Chlorella* могут часами вращаться (один оборот за 2–3 с) в одном и том же направлении в капле протоплазмы, выдавленной из клетки. Вращение хлоропластов наблюдалось также в цитоплазме интактных клеток водорослей (см. подробнее [4, с. 175–177]). В.П. Скулачев с сотрудниками показал, что вращение хлоропластов – это энергозависимый процесс, который поддерживается за счет протонного потенциала. В предыдущей статье мы говорили о том, каким образом энергия протонного потенциала используется для вращения роторов протонной АТФ-синтазы и флагеллярного мотора бактерий. Возникает, однако, вопрос: что заставляет вращаться хлоропласты, которые в отличие от бактерий не имеют на своей наружной поверхности вращающихся жгутиков? Связано ли вращение хлоропласта в цитоплазме с существованием у них специальных пропеллеров, подобных тем, которые недавно были обнаружены у некоторых цианобактерий, или же это вращение каким-то загадочным образом связано с направленным вращением роторов многочисленных АТФ-синтазных комплексов, приводимых в движение за счет протонного потенциала? Ответы на эти и многие другие вопросы, касающиеся подвижности различных биологических структур, еще предстоит получить.

КИНЕЗИН

Одним из самых простых механохимических белков является кинезин. Кинезин работает как переносчик различных органелл (митохондрии, лизо-

сомы) и супермолекулярных частиц. В клетках дрожжей найдено шесть белков, похожих на кинезин. В клетках мышей обнаружено более двух десятков подобных белков. Двигаясь вдоль микротрубочек (рис. 6), молекула кинезина может тянуть за собой сравнительно крупные субклеточные частицы. Тубулиновые микротрубочки построены из глобулярных белков двух типов (α - и β -тубулин). Из этих субъединиц образуются линейные полимеры (протофиламенты), в которых чередуются глобулы α - и β -тубулина. Из 13 протофиламентов, расположенных по кругу, получаются микротрубочки диаметром около 30 нм, с которыми непосредственно взаимодействуют молекулы кинезина.

По структурным и биохимическим свойствам кинезин напоминает миозин. Молекула кинезина представляет собой димер, образованный двумя одинаковыми полипептидными цепями. Подобно молекуле миозина, с одной стороны каждой полипептидной цепи кинезина формируется глобулярная головка, соединенная со сравнительно длинным хвостом. Линейные размеры головки сравнительно невелики, они составляют $7,5 \times 4,5 \times 4,5$ нм. Хвост

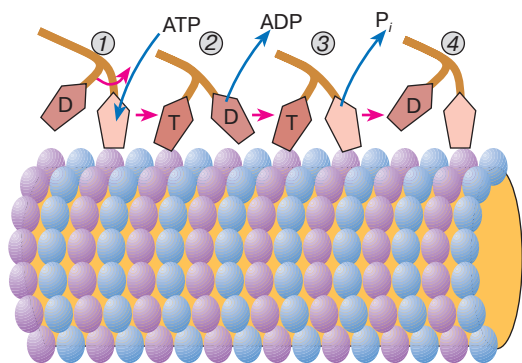


Рис. 6. Схема перемещения молекулы кинезина вдоль микротрубочки, состоящей из мономеров тубулина α и β . Буквами Т и D обозначены головки кинезина, с которыми связаны соответственно ATP или ADP. В исходном положении (состояние 1) головка кинезина, не связанная с микротрубочкой, содержит молекулу ADP, вторая головка, которая в это время контактирует с микротрубочкой, свободна от нуклеотидов. После связывания ATP второй головкой изменяется конформация молекулы кинезина, в результате чего первая головка, содержащая ADP, смещается вправо (переход 1 \rightarrow 2). После диссоциации ADP свободная головка связывается с микротрубочкой (переход 2 \rightarrow 3). Затем происходят гидролиз ATP и диссоциация фосфата (P_i), в результате чего головка, с которой связана молекула ADP, отходит от микротрубочки (переход 3 \rightarrow 4). В конечном положении (состояние 4) углы наклона головок кинезина относительно микротрубочки такие же, как в исходном состоянии 1, но при этом молекула кинезина оказывается смещенной вдоль микротрубочки на расстояние, соответствующее двум мономерным звеньям тубулина α и тубулина β

ты двух мономерных цепей сплетены вместе, а наклоненные в разные стороны головки образуют своеобразную рогатину, которая непосредственно взаимодействует с глобулярными мономерами микротрубочки, вдоль которой перемещается кинезин (рис. 6).

Каждая из двух головок кинезина обладает АТР-активной активностью. Связывание и гидролиз молекулы ATP в активном центре кинезина, а также последующие события, вызванные диссоциацией ADP и P_i , сопровождаются изменением положения головок относительно тубулиновых мономеров, в результате чего кинезин перемещается вдоль микротрубочки. Работа головок кинезина хорошо скоординирована: связывание и гидролиз молекулы ATP одной головкой димерного комплекса способствует освобождению молекулы ADP из активного центра другой головки. Головки кинезина попеременно связываются с мономерными звеньями микротрубочки. На рис. 6 показана одна из наиболее вероятных схем работы кинезина, которая объясняет, каким образом происходит перемещение кинезина вдоль микротрубочек. В ходе структурных перестроек моторных участков кинезина угол наклона головок относительно микротрубочки изменяется, вследствие чего кинезиновый димер смещается вдоль микротрубочки. Это движение по своему характеру напоминает перемещение двуногого существа — головки кинезинового димера попеременно опираются на тубулиновые глобулы микротрубочки. До сих пор не совсем понятны детали того, каким образом молекула кинезина «шагает». Весьма вероятно, что на определенной стадии происходит поворот рычагов относительно хвоста кинезинового димера (рис. 6). В этом случае движение кинезинового димера вдоль микротрубочки можно было бы сравнить с движением вальсирующего человека, который перемещается в танцевальном зале, совершая периодические повороты на 180° вокруг ноги, опирающейся на пол. После каждого такого поворота танцор переступает на другую ногу, совершая тем самым поступательное движение в пространстве.

В случае кинезина один шаг димерного комплекса приводит к его смещению вдоль микротрубочки на расстояние $\Delta l = 8$ нм. Длина шага Δl в точности соответствует размеру двух мономерных глобул (α -тубулин и β -тубулин), из которых построена микротрубочка. Одна молекула кинезина обычно совершает не менее 100 шагов, прежде чем она отделяется от микротрубочки. Кинезин движется с поразительно быстрой скоростью. За одну секунду он делает приблизительно 100 шагов, перемещаясь за это время на расстояние 800 нм. При этом сила, развиваемая одной молекулой кинезина, составляет величину $F \approx 6$ пН. Если бы такой мощностью в расчете на единицу массы обладали автомобильные моторы, то они могли бы легко разгонять машины до скоростей, существенно превышающих скорость

звука. Коэффициент полезного действия кинезинового мотора также велик. Совершаемая им за один шаг работа равна $\Delta W = F \cdot \Delta l = 48 \text{ пН} \cdot \text{нм}$, что составляет ~60% от энергии, выделяемой при гидролизе одной молекулы АТФ. Работая в качестве индивидуального молекулярного извозчика, кинезин может совершать перемещения на очень большие расстояния (до 1 мм).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы рассмотрели механизмы работы всего лишь двух молекулярных моторов, которые ответственны за сократительную активность, подвижность и транспортные процессы в клетке. Этими примерами далеко не ограничивается число моторных белков. Одних только механохимических белков типа миозина в клетках различных организмов насчитывается более 15 семейств и свыше 84 видов. Многие принципиально важные детали механохимических процессов, происходящих при работе актомиозинового и кинезинового комплексов, стали понятными благодаря недавним успехам в изучении молекулярной структуры их моторных белков методом рентгеноструктурного анализа. С высоким разрешением получены картины пространственного строения моторных участков миозина, кинезина, динеина и родственных им механохимических белков. Другим важным достижением в исследовании молекулярных моторов явилась разработка новых био-

физических методов регистрации подвижности белков, которые позволили непосредственно наблюдать за движением отдельных моторных белков и их фрагментов.

Автор признателен В.П. Скулачеву за критические замечания и полезные советы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.М. Клетка как архитектурное чудо. 1. Живые нити // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 2. С. 36–43.
2. Васильев Ю.М. Клетка как архитектурное чудо. 2. Цитоскелет, способный чувствовать и помнить // Там же. № 4. С. 4–10.
3. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. 2-е изд. М.: Мир, 1994. Т. 2. С. 254–337.
4. Скулачев В.П. Биоэнергетика. М.: Высш. шк., 1989. С. 175–177.

* * *

Александр Николаевич Тихонов, доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры биофизики физического факультета МГУ. Область научных интересов – биофизика фотосинтеза, биоэнергетика, магнитная радиоспектроскопия. Соавтор трех книг на русском и английском языках, а также более 140 статей в отечественных и зарубежных научных журналах.